

REVISTA LITERATURII

EFICACITATEA ŞI INOFENSIVITATEA BRONHODILATATOARELOR ÎN
BRONHOPNEUMOPATIA OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ

Nicolae BACINSCHI, dr. hab. în şt. med., Eugenia VASILACHE, Anastasia CARACAŞ

USMF „Nicolae Testemiţanu”, catedra de farmacologie şi farmacologie clinică.

Rezumat

Introducere. Obiectivele principale ale managementului farmacologic al bronhopneumopatiei obstructive cronice sunt de a reduce simptomele şi riscul. Bronhodilatatoarele, care sunt esenţiale pentru managementul bronhopneumopatiei obstructive cronice, determină îmbunătăţirea funcţiei pulmonare, reducerea simptomelor şi exacerbărilor.

Materiale şi metode. În baza Nomenclatorului de Stat al Medicamentelor s-au determinat bronhodilatatoarele disponibile în ţară, iar prin analiza literaturii de specialitate s-au elucidat criteriile de eficacitate şi inofensivitate.

Rezultate. În Republica Moldova sunt înregistrate beta-2-adrenomimetice: de durată scurtă (fenoterol, salbutamol), medie (formoterol), ultralungă (indacaterol), M-colinoblocante: de durată scurtă (ipratropiu), lungă (aclidiniu), ultralungă (tiotropiu, glicopiriniu, umeclidiniu) şi metilxantine (aminofilina), precum şi preparatele combinate dintre beta-2-adrenomimetice şi M-colinoblocante (ipratropiu+fenoterol, formoterol+aclidiniu, indacaterol+glicopiriniu, vilanterol+umeclidiniu).

Concluzii. Medicii practicieni, pentru tratamentul bronhopneumopatiei obstructive cronice, dispun de bronhodilatatoare sub formă de preparate monocomponente sau combinaţii. Controlul efectiv al simptomelor şi reacţiilor adverse ale bronhodilatatoarelor va permite efectuarea unei farmacoterapii eficiente şi inofensive.

Cuvinte-cheie: bronhodilatatoare, bronhopneumopatia obstructivă cronică, beta-2-adrenomimetice, M-colinoblocante, metilxantine.

Summary. Efficacy and safety of bronchodilators in chronic obstructive pulmonary disease

Introduction. The main objectives of pharmacologic management of chronic obstructive pulmonary disease are to reduce symptoms and risk. Bronchodilators, which are essentials for treatment of chronic obstructive pulmonary disease, provide improve in the lung function, reduce symptoms and exacerbations.

Material and methods. On the basis of Nomenclature of Drugs, the bronchodilators available in the country were determined also by the analysis of the specialized literature the criteria of safety and efficacy were elucidated.

Results. In the country are registered beta-2-adrenomimetics with: short - acting (fenoterol, salbutamol), medium - acting (formoterol), ultra-long - acting (indacaterol), anticholinergics with: short - acting (ipratropium bromide), long - acting (aclidiniu) ultra-long - acting (tiotropium, glycopyrronium, umeclidinium) and methylxanthines (aminophylline), as well association of beta-2-adrenomimetics and anticholinergics (ipratropium + fenoterol, formoterol + aclidiniu, indacaterol+ glycopyrronium, vilanterol + umeclidinium).

Conclusions. General practitioner, prescribe monocomponents or combined formulations of bronchodilators for the treatment of COPD. Effective and safe pharmacotherapy requires good control of the symptoms and side effects of these drugs.

Key-words: bronchodilators, chronic obstructive pulmonary disease, beta 2 -adrenomimetics, anticholinergics, methylxanthines.

Резюме. Эффективность и безопасность бронходилататоров при хронической обструктивной болезни легких

Введение. Основными целями фармакологического лечения хронической обструктивной болезни легких являются снижение симптомов и риска. Бронходилататоры, которые играют центральную роль в лечении хронической обструктивной болезни легких, обеспечивают улучшение функции легких, уменьшение симптомов и обострений.

Материалы и методы. На основании Государственного реестра лекарственных средств были определены зарегистрированные в стране бронходилататоры, а при анализе литературы были определены критерии эффективности и безопасности.

Результаты. В Республике Молдова зарегистрированы бета-2-адреномиметики: короткого (фенотерол, салбутамол), среднего (формотерол), сверхдлинного действия (индакатерол), М-холиноблокаторы короткого (ипратропий), длительного (аклидиний) и сверхдлительного действия (тиотропий, гликопирон) и метилксантины (ами-

нофиллин), а также комбинированные препараты бета-2-адреномиметиков и М-холиноблокаторов (ипратропий + фенотерол, формотерол + аклидиний, индакатерол + гликопирон, вилантерол + умеклидиний).

Выводы. Практикующие врачи, располагают бронходилататорами в виде монопрепаратов или комбинаций для лечения хронической обструктивной болезни легких. Адекватный контроль симптомов и побочных эффектов бронходилататоров позволит проводить эффективную и безопасную фармакотерапию.

Ключевые слова: бронходилататоры, хроническая обструктивная болезнь легких, бета-2-адреномиметики, М-холиноблокаторы, метилксантины.

Introducere. Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) constituie cauza a 3-4 cazuri de morbiditate și mortalitate cu o prevalență globală de 251 mln de cazuri. Incidența variază în diferite regiuni, precum în Asia prevalența a fost estimată de 6,2%, în Japonia - de 8,6%, în Coreea - de 13,4%, Rusia - de 15,3%, iar în Republica Moldova - de 138,9 la 100000 populație adultă [1, 3, 11, 13, 20, 22, 24].

Baza farmacologică a tratamentului patogenetic al BPOC prevede reducerea tonusului bronhiilor și a inflamației. Înlăturarea bronhoconstricției este realizată prin utilizarea bronhodilatatoarelor din grupul beta-2-adrenomimeticelelor (BAM), M-colinoblocantelor (MCB), blocantelor receptorilor adenosinici/inhibitorii fosfodiesterazei (metilxantantinele-MX). Bronhodilatatoarele rămân veriga principală în tratamentul pacienților cu BPOC pentru jugularea crizelor, prevenirea și controlul sistematic a simptomelor, ameliorarea calității vieții. Ele sunt capabile să crească rezistența la efort fizic, să reducă numărul de exacerbări și spitalizări. Selectarea bronhodilatatoarelor depinde de disponibilitatea medicamentelor, răspunsul individual al pacientului la reducerea simptomelor și manifestările efectelor nedorite. Asocierea bronhodilatatoarelor din diferite grupe poate crește eficacitatea clinică și reduce riscul de reacții adverse în comparație cu o creștere a dozei unui medicament individual [1, 2, 4, 6, 9, 12, 13, 14, 17, 21, 22, 23].

Medicina personalizată presupune controlul adecvat al simptomelor la pacienții cu BPOC pentru aprecierea evoluției maladiei în scopul reducerii simptomelor la moment și riscurilor ulterioare. Aprecierea simptomelor (dispneea, tusea, eliminarea sputei, toleranța la efort fizic, calitatea vieții) trebuie considerată o măsură de rutină și o țintă a terapiei de durată. Dispneea (apreciată după scalele CAT, BCSS, CCQ, mMRC, BDI etc.) corelează cu frecvența acutizărilor, toleranța la efortul fizic, numărul de acutizări și spitalizări și supraviețuirea pacienților. Tusea matinală cu eliminarea unei cantități mai mari de spută corelează cu frecvența acutizărilor și administrarea preparatelor pentru ameliorarea simptomelor în timpul zilei. Toleranța la efort fizic (apreciată după testul mersului de 6 min., utilizarea maximă a O₂ la picul efortului) se consideră factor de pronostic în BPOC. Frecvența

utilizării BAM reprezintă un indicator al eficacității terapiei efectuate [2, 4, 7, 12, 18, 20, 21].

Materiale și metode. În baza Nomenclatorului de Stat al Medicamentelor s-au determinat bronhodilatatoarele disponibile în țară, iar prin analiza literaturii de specialitate s-au elucidat criteriile de eficacitate și inofensivitate.

Rezultate și discuții. În baza analizei Nomenclatorului de Stat al Medicamentelor s-a constatat că în republică sunt înregistrate bronhodilatatoare din BAM, MCB și MX, precum și preparate combinate. Astfel, din BAM medicii practicieni dispun de preparate cu durată scurtă, medie și ultra-lungă de acțiune (*tab. I*).

Eficacitatea BAM în BPOC este determinată de relaxarea bronhiilor, preponderent de calibrul mic, micșorarea reactivității bronhiilor, creșterea transportului mucociliar, diminuarea infiltrării neutrofile, reducerea adeziunii microorganismelor la epiteliu, influențarea remodelării bronșice și majorarea producerii surfactantului. S-a demonstrat, de asemenea, rolul efectului antiinflamator, micșorarea eliberării de histamină și altor substanțe proinflamatorii din mastocite, produsă de reacția Ag-Ac, reducerea rezistenței pulmonare și ameliorează probele spirometrice și funcția ventilatorie a plămânilor. Aceste efecte benefice sunt argumentate prin concretizarea localizării și funcțiilor beta-2-adrenoreceptorilor în plămâni. Astfel, stimularea receptorilor localizați în căile respiratorii este responsabilă: în musculatura netedă-de relaxarea la toate nivelele, inhibarea proliferării; în epiteliu- de stimularea transportului ionilor, creșterii activității cililor și transportului mucociliar; în glandele seroase, celulele Klarc-de intensificarea secreției; în terminațiile colinergice-de micșorarea eliberării acetilcolinei; în terminațiile senzoriale - de reducerea secreției neuropeptidelor. Excitarea beta-2-adrenoreceptorilor din celulele inflamatoare determină micșorarea eliberării mediatorilor din mastocite și eozinofile și a citokinelor din T-limfocite [5, 13, 15, 22].

Studiile recente au relevat că BAM constau din R și S-izomeri în raport 50/50. Referitor la efectul bronholic R-izomerul este de 20-100 ori farmacologic mai activ, iar S-izomerul poate determina acțiune proinflamatoare, majorarea hiperreactivității

Tabelul 1.

Beta-adrenomimeticele înregistrate în Republica Moldova

Denumirea comună internațională	Sinonimele	Denumirea comună internațională	Sinonimele (statutul: O-original; G-generic)
Utilizate în practica medicală		Înregistrate în Republica Moldova	
Beta-2-AM de durată scurtă (4-6 ore):			
Salbutamol	Proventil, Ventolin, ProAir	Salbutamol	Ventolin (O), Nebutamol (G), Ventacort (G), Salbutamol (G), Salbutamol-BP(tab.) (G);
Fenoterol	Berotec (O), Партусистен, Airum, Dosberotec, Partusisten, Segamol	Fenoterol	Berotec (O)
Terbutalină	Bricanyl (O), Arubendol, Asthmasian, Betasmac, Bricalin, Brican, Bricar, Dracanyl, Spiranyl, Terbasmin, Terbutol, Tergil		
Beta-2-AM de durată medie (lungă) (12 ore):			
Salmeterol	Serevent (O), Salmeter		
Formoterol	Perforomist, Oxis, Foradil	Formoterol	Forales
Clenbuterol	Spiropent (O), Clembumar, Contrasasmin, Venticil, Ventipulmin Dilaterol,	Clenbuterol(tab.)	
Beta-2-AM de durată ultra-lungă (24 ore):			
Indacaterol	Arcapta onbrez breezhaler (O)	Indacaterol	Onbrez Breezhaler (O)
Olodaterol	Stiverdi		
Arformoterol	Brovana		

bronhiilor, bronhospasm și o metabolizare mai lentă. Unele preparate, precum levalbuterol, conțin doar R-izomerul, cu o eficacitate în doza de 25% din cea a salbutamolului racemat [15, 22].

Un rol prioritar în tratamentul BPOC revine BAM de durată ultra-lungă. Indacaterol, înregistrat și în Republica Moldova, este primul BAM de durată ultra-lungă înregistrat pentru tratamentul BPOC. Preparatul manifestă efect antiinflamator și antitumoral, inhibă activitatea factorului nuclear NF-kB și a metaloproteinazei MMP-9 ce diminuează procesul inflamator în plămâni, crește responsivitatea la BAM de durată scurtă. Olodaterolul, datorită perioadei latente mici de debut al acțiunii, prezenței efectului antiinflamator și antifibrotic, a demonstrat eficacitate și inofensivitate în tratamentul de durată a formelor grave de BPOC. Vilanterolul a manifestat o selectivitate mai mare pentru beta-2-receptori, un debut rapid al acțiunii și o durată de 24 ore cu ameliorarea funcțiilor respiratorii la o administrare pe zi [13, 22, 23].

Criteriile de inofensivitate a BAM constituie o parte indispensabilă a farmacoterapiei raționale a BPOC. În acest context este necesară monitorizarea

reacțiilor adverse, ce va determina complianța pacientului la tratament. Printre reacțiile adverse se pot menționa: tahicardia și aritmii (fibrilația atrială, tahicardia sinusală, tahicardia ventriculară); ischemia miocardului (până la infarct miocardic); deschiderea canalelor de K⁺ cu hipokaliemie și creșterea intervalului QT cu aritmii fatale (torsade de vârf); vasodilatație cu micșorarea tensiunii arteriale diastolice și colaps; dereglarea relaxării diastolice a miocardului; agitație, neliniște, anxietate, cefalee, amețeli; tremorul fin al degetelor mâinilor; toleranță; micșorarea saturației cu oxigen a sângelui arterial; greață, vomă, constipație; distrucția epitelului ciliat; creșterea cantității de acizi grași și a secreției insulinei [15, 22].

Studiul înregistrării MCB ca bronhodilatatoare în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor a demonstrat că medicii practicieni dispun de preparate de durată scurtă, medie și ultra-lungă, în majoritate acestea fiind medicamente originale (tab.2).

Eficacitatea MCB în tratamentul BPOC este determinată de: dilatarea bronhiilor cu diametru mare și mediu; inhibarea eliberării mediatorilor din mastocite; preîntâmpinarea la utilizarea îndelungată a hiper-

Tabelul 2.

M-colinoblocantele înregistrate în Republica Moldova

Denumirea comună internațională	Sinonimele	Denumirea comună internațională	Sinonimele (statutul: O-original; G-generic)
Utilizate în practica medicală		Înregistrate în Republica Moldova	
M-CB de durată scurtă (4-6 ore):			
Ipratropiu	Atrovent (O), Itrop, Normosecretol, Ipramol, Flomax, Ipravent, Truvent, Arutropid, Troventola	Ipratropiu	Ipravent (G)
Oxitropiu	Ventilat		
M-CB de durată medie (lungă) (12 ore):			
Aclidiniu	Tudorza	Aclidiniu	Bretaris (O)
M-CB de durată ultralungă (24 ore):			
Tiotropiu	Spiriva	Tiotropiu	Spiriva (O)
Glicopiriniu	Seebri (O)	Glicopiriniu	Seebri (O)
Umeclidiniu	Icruse elipta (O)	Umeclidiniu	Icruse elipta (O)

trofieii musculaturii netede a bronhiilor și hiperplaziei glandelor mucoasei bronșice; potențarea efectului BAM; efect bronhodilatator fără diminuarea secreției bronșice ce poate determina creșterea vâscozității sputei și reducerea transportului mucociliar [13, 15].

O atenție deosebită prezintă MCB cu durată ultra-lungă, care manifestă selectivitate înaltă și disociază lent de M_3 -colinoreceptori din bronhii, un debut mai rapid al efectului, posedă efect antiinflamator, reduc rata exacerbărilor în BPOC și au potențialul de a stopa parțial progresia bolii și de a reduce mortalitatea. Tiotropiu interacționează cu M_1 , M_2 , M_3 colinoreceptori cu o disociere rapidă cu M_2 , dar lentă cu M_1 și M_3 colinoreceptori, efectul durează 24 ore, reduce semnificativ simptomele, numărul de acutizări și spitalizări, ameliorează calitatea vieții și micșorează incidența reacțiilor adverse cardiovasculare. Umeclidiniu se caracterizează printr-o afinitate mare față de M_3 -receptori; acțiune mai rapidă și mai lungă. M-colinoblocantele de durată ultra-lungă sunt recomandate pacienților cu simptomatologie bogată, risc de acutizări și în orice stadiu de BPOC [7, 13, 15, 19, 22, 23].

Analiza bronhodilatatoarelor combinate înregistrate în Republica Moldova a relevat că medicii practicieni dispun de preparate de durată scurtă, medie și ultra-lungă în marea majoritate acestea fiind medicamente originale (*tab.3*).

Asocierea MCB și BAM este avantajoasă deoarece: influențează toate segmentele arborelui bronșic; înlătură bronhospasmul prin suprimarea sistemului parasimpatic și activarea celui simpatic; efectul apare

rapid și are o durată lungă; nu dereglează eliminarea mucusului și sputei (chiar pot să o facă mai fluidă); nu dezvoltă tahifilaxie. La pacienți cu BPOC se poate constata un răspuns variat la MCB și BAM în funcție de predominanța receptorilor beta-adrenergici sau colinergici. Combinația dintre cele două poate rezolva problema unei astfel de variații, datorită efectelor sinergice între ele. Aceste combinații sunt mai frecvent recomandate în cazurile severe sau foarte severe de BPOC [5, 6, 13, 16].

Metilxantinele ocupă un loc minor în ponderea tratamentului BPOC, dar reprezintă un grup de preparate frecvent prescrise de medici și preferate de pacienți datorită accesibilității. Printre preparatele metilxantinelor menționăm cele cu durată scurtă (teofilina, aminofilina) și retard, cu durată de 12 ore (teodur, teotard, retafilin, durofilin, unilair, teograd, teoppec, teobilong theo SR spofilin retard) și 24 ore (teo-24, teodur-24, unifil, eufilong, dilatran). Mecanismele de acțiune ale MX se reduc la: inhibare neselectivă a fosfodiesterazei (îndeosebi III și IV); blocarea receptorilor adenozinici (A_1 și A_2); inhibarea fosfoinozotid-3-kinazei; blocarea influxului Ca în musculatura netedă; activarea histon-deacetilazelor (enzime implicate în reglarea expresiei genelor). Eficacitatea MX se explică prin: bronhodilatație directă musclopă; ameliorarea respirației prin stimularea centrilor bulbari; stimularea clearance-ului mucociliar; creșterea contractilității diafragmului cu atenuarea senzației de oboseală la respirație; atenuarea senzației de dispnee și majorarea toleranței la efortul fizic; efect

Tabelul 3.

Bronhodilatatoarele combinate înregistrate în Republica Moldova

Denumirea comună internațională	Sinonimele	Denumirea comună internațională	Sinonimele (statutul: O-original; G-generic)
Utilizate în practica medicală		Înregistrate în Republica Moldova	
Beta-2-AM + M-CB de durată scurtă (4-6 ore):			
Ipratropiu+salbutamol			
Ipratropiu+fenoterol	Berodual (O)	Ipratropiu+fenoterol	Berodual (O)
Beta-2-AM + M-CB de durată medie (lungă) (12 ore):			
Formoterol+aclidiniu	Genuair (O)	Formoterol+aclidiniu	brimica genuair (O)
Beta-2-AM + M-CB de durată ultralungă (24 ore):			
Indacaterol+glicopiriniu	Breezhaler (O)	Indacaterol+glicopiriniu	Ultibro breezhaler (O)
	Neohaler (G) Utibron		
Vilanterol+umeclidiniu	Elipta (O) Anoro	Vilanterol+umeclidiniu	Elipta (O)
Tiotropiu+olodaterol	Respimat (O) Stiolto		
Glicopiriniu+formoterol	Bevespi		

antiinflamator la nivelul mucoasei bronșice; ameliorarea circulației și capacității de efort [8, 10].

Metilxantinele se caracterizează printr-o toxicitate dependentă de concentrație. Printre reacțiile adverse se pot constata: la concentrații serice de 15-20 μg/ml - anorexie, greață, vomă, gastralgii (datorită acțiunii iritante și centrale); senzații de palpitații, tremor, amețeli, cefalee, dereglări de somn; la concentrații 20-35 μg/ml: tahicardie marcată, tahiaritmii, hiperventilație, gastralgii, activarea ulcerului, insomnie,

nelinește, cefalee, excitație, greață, vomă, accese de convulsii; la concentrații peste 35 μg/ml: simptome de hipoxie a creierului, inhibiție, convulsii, aritmii cardiace, insuficiență cardio-pulmonară, hiperglicemie [8, 10].

Concluzii. În republică sunt înregistrate bronhodilatatoarele din grupul BAM, MCB, MX și combinate, care permit medicilor de a efectua o farmacoterapie rațională cu o monitorizare minuțioasă a eficacității și inofensivității bronhodilatatoarelor.

Bibliografie

1. Ariel A.et al. *Inhaled therapies in patients with moderate COPD in clinical practice: current thinking.* Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018; 13: 45–56.

2. Beeh K.M. *The Role of Bronchodilators in Preventing Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* Tuberc Respir Dis (Seoul). 2016. Oct;79(4):241-247.

3. Bronhopneumopatia obstructivă cronică. Protocol clinic național, 2019, 69p.

4. Crisafulli E. Et al. *Management of severe acute exacerbations of COPD: an updated narrative review.* Multidiscip Respir Med. 2018; 13: 36.

5. D'Urzo AD.et al. *New developments in optimizing bronchodilator treatment of COPD: a focus on glycopyrrolate/formoterol combination formulated by co-suspension delivery technology.* Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018 Sep 7;13:2805-2819.

6. Ficker J.H., RabeK.F., Welte T. *Role of dual*

bronchodilators in COPD: A review of the current evidence for indacaterol/glycopyrronium. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics. 2017, August; 45: 19-33.

7. Jenkins C. *Barriers to achieving asthma control in adults: evidence for the role of tiotropium in current management strategies.* Ther Clin Risk Manag. 2019; 15: 423–435.

8. Journey J.D., Bentley T.P. *Theophylline Toxicity.* StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. 2018 Dec 6. Last Update: December 6, 2018.

9. Lakshmi SP, Reddy AT, Reddy RC. *Emerging pharmaceutical therapies for COPD.* Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017 Jul 21;12:2141-2156.

10. Matcovschi S., Țernă E. *Rolul metilxantinelor în tratamentul bronhopneumopatiei cornice obstructive.* Arta Medica. 2007; 2(23 : 27-29.

11. Montuschi P.et al. *Pharmacological treatment of chronic obstructive pulmonary disease: from evidence-*

based medicine to phenotyping. Drug Discov Today. 2014 Dec;19(12):1928-35.

12. Miravittles M. et al. *Optimal Bronchodilation for COPD Patients: Are All Long-Acting β 2-Agonist/Long-Acting Muscarinic Antagonists the Same?* Tuberc Respir Dis (Seoul). 2018 Jul; 81(3): 198–215.

13. Rhee CK., Yoshisue H., Lad R. *Fixed-Dose Combinations of Long-Acting Bronchodilators for the Management of COPD: Global and Asian Perspectives*. Adv Ther. 2019 Mar;36(3):495-519.

14. Singh D. *New combination bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: current evidence and future perspectives*. Br J Clin Pharmacol. 2015 May; 79(5): 695–708.

15. Williams D.M., Rubin B.K. *Clinical Pharmacology of Bronchodilator Medications*. Respiratory Care 2018, June; 63 (6): 641-654.

16. Vanfleteren L. et al. *Triple therapy (ICS/LABA/LAMA) in COPD: time for a reappraisal*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018; 13: 3971–3981.

17. Авдеев С.Н. и др. *Перспективы фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких: возможности комбинированных бронходилататоров и место ингаляционных глюкокортикоидов. Заключение Совета экспертов*. Пульмонология. 2016; 26(1): 65-72.

18. Авдеев С.Н., Трущенко Н.В. *Новые возможности двойной бронходилатационной терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких*. Терапевтический архив. 2019; 3: 76-85.

19. Айсанов З.Р. и др. *Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений*. Пульмонология. 2017;27(1):13-20.

20. Визель А.А. и др. *Хроническая обструктивная болезнь легких. Современные подходы к терапии*. Медицинский совет. 2016, №15, с. 6-10.

21. Колонтарева Ю. М., Барабанова Е. Н. *Комбинированные бронхолитики в терапии ХОБЛ*. Лечащий врач, 2016; 12: 85-90.

22. Синопальников А.И., Романовских А.Г., Белоцерковская Ю.Г. *Новые возможности фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких*. Медицинский совет. 2018; 15: 28-37.

23. Синопальников А.И. *Фиксированные комбинации бронходилататоров в лечении больных ХОБЛ: проблема выбора*. Медицинский совет. 2018; 15, 96-100.

24. *Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации*. М., 2016; 69с.